

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Talrektan 2,5 mg-Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Tadalafil.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 80,625 mg wasserfreie Lactose sowie 0,7 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelb-orange, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „T 2“ auf der einen und glatt auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern.

Talrektan kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt.

Talrektan ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### *Erwachsene Männer*

Im Allgemeinen beträgt die empfohlene Dosis 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Bei Patienten, bei denen sich nach Einnahme von 10 mg Tadalafil keine entsprechende Wirkung zeigt, können 20 mg versucht werden. Die Einnahme soll mindestens 30 Minuten vor einer sexuellen Aktivität erfolgen.

Die maximale Einnahmehäufigkeit ist einmal täglich.

Talrektan 10 mg- und 20 mg-Filmtabletten sind vorgesehen zur Einnahme vor einer erwarteten sexuellen Aktivität. Die tägliche Einnahme über einen längeren Zeitraum wird nicht empfohlen.

Bei Patienten, die eine sehr häufige Anwendung von Talrektan erwarten (z.B. mindestens 2-mal pro Woche), kann unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz und der Beurteilung durch den Arzt eine tägliche Anwendung von Talrektan in den niedrigsten Dosierungen als angemessen erachtet werden.

Die empfohlene Dosis für diese Patienten ist einmal täglich 5 mg jeweils zur etwa gleichen Tageszeit. Basierend auf der individuellen Verträglichkeit kann die Dosis auf einmal täglich 2,5 mg herabgesetzt werden.

Die Angemessenheit der täglichen Dosierung ist bei kontinuierlicher Anwendung in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Männer*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Männer mit Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist 10 mg die empfohlene Maximaldosis.

Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wird bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Männer mit Leberfunktionsstörung*

Die empfohlene Dosis von Tadalafil beträgt 10 mg. Diese wird vor einer erwarteten sexuellen Aktivität und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es existieren begrenzt klinische Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C). Vor der Verordnung hat der verschreibende Arzt eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten zur Anwendung von Dosen höher als 10 mg Tadalafil vor.

Die einmal tägliche Anwendung wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht; deshalb hat der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Männer mit Diabetes*

Bei Diabetikern ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet zur Behandlung der erektilen Dysfunktion keinen relevanten Nutzen von Tadalafil bei Kindern und Jugendlichen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Talrektan ist verfügbar als 2,5 mg-, 5 mg-, 10 mg- und 20 mg-Filmtabletten.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Talrektan bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen Talrektan nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen.

Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinische Studien nicht eingeschlossen, daher ist die Anwendung von Talrektan kontraindiziert:

- Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage,
- Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Angina pectoris, die während sexueller Aktivität auftrat,
- Patienten mit Herzinsuffizienz Klasse II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate,
- Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie,
- Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate.

Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Tadalafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE-5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Begleittherapie von PDE-5-Hemmern, einschließlich Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Vor der Behandlung mit Tadalafil

Eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung sind durchzuführen, um eine erektile Dysfunktion zu diagnostizieren und potentielle zugrunde liegende Ursachen zu bestimmen, bevor eine medikamentöse Behandlung in Betracht gezogen wird.

Vor Beginn jedweder Behandlung der erektilen Dysfunktion hat der Arzt den kardiovaskulären Status des Patienten zu erheben, da mit sexueller Aktivität ein gewisses kardiales Risiko verbunden ist. Tadalafil hat gefäßerweiternde Eigenschaften, die eine leichte und vorübergehende Blutdrucksenkung bewirken (siehe Abschnitt 5.1) und dadurch den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Die Abklärung einer erektilen Dysfunktion soll die Bestimmung möglicher zugrundeliegender Ursachen einschließen. Nach einer entsprechenden ärztlichen Diagnose ist eine angemessene Behandlung festzulegen. Es ist nicht bekannt, ob Tadalafil bei Patienten, bei denen eine Operation im Bereich des Beckens oder eine radikale Prostatektomie in nicht nervenerhaltender Technik vorgenommen wurde, wirksam ist.

##### Herz-Kreislauf

Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken, Brustschmerz, Palpitation und Tachykardie, wurden aus klinischen Studien und/oder spontan nach Markteinführung berichtet. Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Allerdings ist es nicht möglich, mit Gewissheit festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit diesen Risikofaktoren, mit Tadalafil, mit der sexuellen Aktivität oder einer Kombination dieser oder anderer Faktoren stehen.

Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, kann Tadalafil eine Blutdrucksenkung induzieren. Wenn eine tägliche Anwendung von Tadalafil begonnen wird, müssen entsprechende klinische Überlegungen bezüglich einer möglichen Dosisanpassung der antihypertensiven Therapie angestellt werden.

Bei Patienten, die Alpha<sub>1</sub>-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

### Visus

Sehstörungen, einschließlich der zentralen serösen Chorioretinopathie (ZSCR), und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE-5-Hemmern berichtet worden. Die meisten Fälle von ZSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. In Bezug auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdaten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion, die Tadalafil oder andere PDE-5-Hemmer einnehmen, ein erhöhtes Risiko für NAION besteht. Da dies relevant für alle Tadalafil-Patienten sein kann, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass im Falle einer plötzlichen Sehstörung, einer Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder einer Verzerrung des Gesichtsfelds Tadalafil abzusetzen und sofort ein Arzt aufzusuchen ist (siehe Abschnitt 4.3).

### Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach Verwendung von Tadalafil berichtet. Auch wenn teilweise andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie und früherer Hörverlust in der Anamnese), sind Patienten anzuweisen, im Fall von plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens die Anwendung von Tadalafil zu beenden und sofort ärztlichen Rat einzuholen.

### Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund erhöhter Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil, begrenzter klinischer Erfahrung und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird die einmal tägliche Gabe von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen.

Es existieren begrenzt klinische Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei Verabreichung einer Einzeldosis bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht untersucht. Deshalb hat der verschreibende Arzt vor einer Verordnung von Tadalafil eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen.

### Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden dauern, sind anzuweisen, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penistgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z.B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z.B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

### Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren

Wenn Tadalafil Patienten verschrieben wird, die potente CYP3A4-Inhibitoren (Ritonavir, Saquinavir, Ketoconazol, Itraconazol und Erythromycin) einnehmen, ist Vorsicht geboten, da eine erhöhte Tadalafil-Exposition (AUC) bei Kombination dieser Arzneimittel beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.5).

### Tadalafil und andere Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE-5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Die Patienten sind zu informieren, dass Tadalafil nicht in solchen Kombinationen eingenommen werden darf.

### Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wie im Folgenden erläutert, wurden Interaktionsstudien mit 10 mg und/oder 20 mg Tadalafil durchgeführt. Bezüglich solcher Interaktionsstudien, bei denen nur die 10 mg Tadalafil Dosierung verwendet wurde, können klinisch relevante Wechselwirkungen bei höheren Dosierungen nicht völlig ausgeschlossen werden.

### Wirkungen anderer Substanzen auf Tadalafil

#### *Cytochrom P450-Inhibitoren*

Tadalafil wird hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert. Ein selektiver CYP3A4-Inhibitor, Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC von Tadalafil (10 mg) auf das Doppelte und  $C_{max}$  um 15% im Vergleich zu den AUC- und  $C_{max}$ -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die AUC von Tadalafil (20 mg) um das 4-Fache und  $C_{max}$  um 22%. Der Protease-Inhibitor Ritonavir, ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte bei einer Tagesdosis von 2-mal 200 mg die AUC von Tadalafil (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter  $C_{max}$ . Obwohl die spezifischen Wechselwirkungen nicht untersucht wurden, sind andere Protease-Inhibitoren wie Saquinavir, und andere CYP3A4-Inhibitoren wie Erythromycin, Clarithromycin, Itraconazol und Grapefruitsaft mit Vorsicht gleichzeitig zu verabreichen, da zu erwarten ist, dass sie den Tadalafil-Plasmaspiegel erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Folglich kann sich die Häufigkeit der Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.8 angeführt sind, möglicherweise erhöhen.

#### *Transportmoleküle*

Die Rolle von Transportmolekülen (z.B. p-Glycoprotein) bei der Verteilung von Tadalafil ist nicht bekannt. Daher besteht die Möglichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen, die durch Inhibierung von Transportmolekülen hervorgerufen werden.

#### *Cytochrom P450-Induktoren*

Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, reduzierte die AUC von Tadalafil um 88%, verglichen mit den AUC-Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg). Diese reduzierte Exposition lässt erwarten, dass die Wirksamkeit von Tadalafil vermindert wird, der Umfang der Wirksamkeitsminderung ist nicht bekannt. Andere CYP3A4-Induktoren wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin verringern ebenfalls die Plasmakonzentration von Tadalafil.

### Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

#### *Nitrate*

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Daher ist die Gabe von Tadalafil an Patienten, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Entsprechend den Ergebnissen einer klinischen Studie, in der 150 Probanden 7 Tage lang eine tägliche Dosis von 20 mg Tadalafil und 0,4 mg Nitroglycerin sublingual zu verschiedenen Zeitpunkten erhielten, dauerte diese Wechselwirkung mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. Falls die Gabe von Nitraten in einer lebensbedrohlichen Situation für medizinisch erforderlich gehalten wird, müssen daher bei Patienten, die Tadalafil (2,5 mg bis 20 mg) erhalten, mindestens 48 Stunden seit der letzten Tadalafil-Einnahme verstrichen sein, bevor eine Nitrat-Gabe in Betracht gezogen werden kann. Nitrate dürfen in diesen Situationen nur unter enger ärztlicher Überwachung mit einer angemessenen hämodynamischen Kontrolle verabreicht werden.

#### *Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanal-Blocker)*

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als einzelne Dosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers erheblich. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin und Tamsulosin nicht berichtet. Dennoch muss bei Patienten, die mit Alpha-Blockern behandelt werden, besondere Vorsicht gelten, wenn Tadalafil eingesetzt wird; dies gilt insbesondere für die Behandlung von älteren Menschen. Die Behandlungen sind mit einer Minimaldosis zu beginnen und stufenweise anzupassen.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden untersucht, einschließlich Calciumkanal-Blocker (Amlodipin), Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer (Enalapril), Beta-Rezeptorenblocker (Metoprolol), Thiazid-Diuretika (Bendrofluazide) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (verschiedene Arten und Dosierungen, allein oder in Kombination mit Thiaziden, Calcium-Kanalblockern, Beta-Blockern und/oder Alpha-Blockern). Tadalafil (10 mg, außer in Studien mit Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Amlodipin, in denen eine 20-mg-Dosis gegeben wurde) zeigte keine klinisch signifikante Wechselwirkung mit einer dieser Substanzklassen. In einer weiteren klinisch-pharmakologischen Studie wurde Tadalafil (20 mg) in Kombination mit bis zu 4 Klassen von Antihypertensiva untersucht. Bei Studienteilnehmern, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, schienen die ambulant gemessenen Blutdruck-Veränderungen in Zusammenhang mit der Blutdruck-Einstellung zu stehen. So war bei Studienteilnehmern, deren Blutdruck gut eingestellt war, die Senkung minimal und ähnlich derer, die bei gesunden Probanden beobachtet wurde. Bei Studienteilnehmern mit schlecht eingestelltem Blutdruck war die Blutdrucksenkung größer, obwohl dies in der Mehrheit der Fälle nicht mit Symptomen einer Hypotonie einherging. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Alpha-Blockern – siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist. Die Analyse klinischer Daten aus Phase-III-Studien zeigte keine Unterschiede der unerwünschten Ereignisse bei Patienten, die Tadalafil mit oder ohne antihypertensive Arzneimittel einnahmen. Jedoch müssen Patienten, die mit Antihypertensiva behandelt werden, entsprechende ärztliche Hinweise über eine mögliche Blutdrucksenkung erhalten.

#### *Riociguat*

Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE-5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE-5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE-5-Hemmern, einschließlich Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren*

In einer klinischen Studie zur Behandlung der BPH-Symptome wurde die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil 5 mg und Finasterid 5 mg verglichen mit der gleichzeitigen Einnahme von Placebo und Finasterid 5 mg, dabei traten keine neuen Nebenwirkungen auf. Allerdings wurde keine formale Arzneimittelwechselwirkungsstudie zur Untersuchung der Effekte von Tadalafil und 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren (5-ARIs) durchgeführt, daher ist bei der Kombination von Tadalafil und 5-ARIs Vorsicht geboten.

#### *CYP1A2-Substrate (z.B. Theophyllin)*

In einer klinisch-pharmakologischen Studie zeigte sich bei der Anwendung von 10 mg Tadalafil mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine

geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute). Obwohl dieser Effekt geringfügig ist und in dieser Studie klinisch nicht signifikant war, ist er bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel zu berücksichtigen.

#### *Ethinylestradiol und Terbutalin*

Tadalafil zeigte eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol; eine ähnliche Erhöhung kann bei der oralen Anwendung von Terbutalin erwartet werden, obwohl die klinischen Auswirkungen unbekannt sind.

#### *Alkohol*

Alkohol-Konzentrationen (mittlere maximale Blutkonzentration 0,8‰) wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 mg oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde 3 Stunden nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Der Alkohol wurde dabei so verabreicht, dass die Alkohol-Absorption maximiert war (keine Nahrungsaufnahme seit dem vorangegangenen Abend bis 2 Stunden nach der Alkohol-Gabe). Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40%iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde Schwindel nach dem Aufrichten und orthostatische Hypotonie beobachtet. Bei Verabreichung von Tadalafil mit geringeren Alkoholmengen (0,6 g/kg) wurde keine Hypotonie beobachtet und Schwindel kam ähnlich häufig vor wie bei alleinigem Alkoholkonsum. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

#### *Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden*

Es ist nicht zu erwarten, dass Tadalafil eine klinisch signifikante Hemmung oder Verstärkung der Clearance jener Arzneimittel bewirkt, die durch CYP450-Isoformen metabolisiert werden. Studien haben bestätigt, dass Tadalafil CYP450-Isoformen, einschließlich CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 und CYP2C19, weder inhibiert noch induziert.

#### *CYP2C9-Substrate (z.B. R-Warfarin)*

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Bioverfügbarkeit (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9-Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombinzeit.

#### *Acetylsalicylsäure*

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

#### *Antidiabetika*

Spezifische Wechselwirkungsstudien mit Antidiabetika wurden nicht durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Talrektan ist nicht zur Anwendung bei Frauen indiziert.

#### Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme soll vorzugsweise auf die Anwendung von Talrektan während der Schwangerschaft verzichtet werden.

#### Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren. Ein Risiko für den Säugling kann daher nicht ausgeschlossen werden. Talrektan soll während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

### Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei daran anschließende klinische Studien zeigen, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermienkonzentration beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Tadalafil hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo wie unter Tadalafil berichtet wurde, ist es wichtig, dass Patienten sich im Klaren darüber sind, wie sie auf Tadalafil reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die Tadalafil zur Behandlung einer erektilen Dysfunktion oder eines benignen Prostatasyndroms einnahmen, waren Kopfschmerzen, Dyspepsie, Rückenschmerzen und Myalgie, wobei die Anzahl der berichteten Nebenwirkungen mit der verabreichten Tadalafil-Dosis zunahm. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Die Mehrzahl der berichteten Fälle von Kopfschmerzen, die bei der täglichen Anwendung von Tadalafil beobachtet wurden, trat meist innerhalb von 10 bis 30 Tagen nach Behandlungsbeginn auf.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die unten angeführte Tabelle beinhaltet die Nebenwirkungen aus spontan berichteten Fällen und placebokontrollierten klinischen Studien (mit insgesamt 8.022 Tadalafil-Patienten und 4.422 Placebo-Patienten) zur Behandlung der erektilen Dysfunktion nach Bedarf bzw. in der täglichen Dosierung und zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in der täglichen Dosierung.

Häufigkeitsangaben gemäß Konvention: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			
	Überempfindlichkeitsreaktionen	Angioödem <sup>2</sup>	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>			
Kopfschmerz	Schwindel	Schlaganfall <sup>1</sup> (einschließlich hämorrhagische Ereignisse), Synkope, vorübergehende ischämische Attacken <sup>1</sup> , Migräne <sup>2</sup> , Krampfanfälle <sup>2</sup> , vorübergehende Amnesie (Gedächtnisstörung)	

Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Augenerkrankungen</i>			
	Verschwommenes Sehen, Empfindungen, die als Augenschmerzen beschrieben wurden	Gesichtsfeldausfall, Schwellung der Augenlider, Bindehautrötung, nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) <sup>2</sup> , Augenvenenverschluss <sup>2</sup>	Zentrale seröse Chorioretinopathie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			
	Tinnitus	Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit	
<i>Herzerkrankungen<sup>1</sup></i>			
	Tachykardie, Palpitationen	Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikuläre Arrhythmien <sup>2</sup>	
<i>Gefäßerkrankungen</i>			
Hautrötung	Hypotonie <sup>3</sup> , Hypertonie		
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			
Verstopfte Nase	Atemnot, Epistaxis (Nasenbluten)		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>			
Dyspepsie	Abdominale Schmerzen, Erbrechen, Übelkeit, gastroösophagealer Reflux		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>			
	Hautausschlag	Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom <sup>2</sup> , exfoliative Dermatitis <sup>2</sup> , Hyperhidrosis (Schwitzen)	
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>			
Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten			
<i>Erkrankungen der Nieren und der Harnwege</i>			
	Hämaturie		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>			
	Lang andauernde Erektion	Priapismus <sup>2</sup> , Penishämorrhagie,	

Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
		Hämatospermie	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			
	Brustschmerz <sup>1</sup> , periphere Ödeme, Müdigkeit	Gesichtsödem <sup>2</sup> , plötzlicher Herztod <sup>1,2</sup>	

<sup>1</sup> Bei den meisten Patienten waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

<sup>2</sup> Nach Markteinführung berichtete Nebenwirkungen, die nicht in placebokontrollierten Studien beobachtet wurden.

<sup>3</sup> Vor allem wurde dies berichtet, wenn Tadalafil von Patienten eingenommen wurde, die bereits mit Antihypertensiva behandelt wurden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verglichen mit Placebo gab es in der Gruppe, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurde, eine etwas höhere Inzidenz von EKG-Unregelmäßigkeiten, in erster Linie Sinusbradykardie. Die meisten dieser EKG-Unregelmäßigkeiten standen nicht im Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen.

#### Andere besondere Patientengruppen

Es liegen begrenzt Daten zu Patienten über 65 Jahren, die in klinischen Studien Tadalafil entweder zur Behandlung der erektilen Dysfunktion oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erhalten haben, vor. In klinischen Studien, in denen Tadalafil 10 / 20 mg bei Bedarf zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen wurde, wurde Diarrhö bei Patienten über 65 Jahren häufiger berichtet. In klinischen Studien mit Tadalafil 5 mg in der einmal täglichen Anwendung zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms wurden Schwindel und Diarrhö bei Patienten über 75 Jahren häufiger berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden gesunden Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich wurden Patienten gegeben. Die unerwünschten Ereignisse waren denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden. Im Fall einer Überdosierung sind je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen zu ergreifen. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion

ATC-Code: G04BE08

### Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein selektiver, reversibler Hemmstoff der zyklischen Guanosin-Monophosphat (cGMP)-spezifischen Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5). Wenn eine sexuelle Stimulation die lokale Ausschüttung von Stickstoffoxid verursacht, erzeugt Tadalafil durch die Hemmung der PDE-5 erhöhte cGMP-Spiegel im Corpus cavernosum. Dadurch ergibt sich eine Entspannung der glatten Muskulatur und Blut fließt in das Penistgewebe, wodurch eine Erektion hervorgerufen wird. Tadalafil zeigt ohne sexuelle Stimulation keine Wirkung.

### Pharmakodynamische Wirkungen

*In vitro*-Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE-5-Inhibitor ist. PDE-5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE-5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE-5 als auf PDE-1, PDE-2 und PDE-4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen.

Tadalafil wirkt mehr als 10.000-fach stärker auf PDE-5 als auf PDE-3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE-3 höhere Selektivität für PDE-5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE-3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst.

Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE-5 etwa 700-fach stärker als auf PDE-6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10.000-fach stärker auf PDE-5 als auf PDE-7 bis PDE-10.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Drei klinische Studien mit 1.054 Patienten wurden unter häuslichen Bedingungen durchgeführt, um die Wirkungsdauer von Tadalafil nach Bedarf zu bestimmen. Tadalafil zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der erektilen Funktion. Es befähigte zu erfolgreichem sexuellen Verkehr bis zu 36 Stunden nach der Einnahme, ebenso wie es den Patienten im Vergleich zu Placebo ermöglichte, bereits 16 Minuten nach der Einnahme eine Erektion zu bekommen und für einen erfolgreichen Verkehr aufrecht zu erhalten.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mmHg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mmHg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau/grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE-6 verglichen mit PDE-5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten (< 0,1%).

Bei Männern wurden drei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von Tadalafil 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z.B. Motilität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Die einmal tägliche Einnahme von Tadalafil wurde anfänglich in 3 klinischen Studien in den Dosierungen 2,5 mg, 5 mg und 10 mg bei 853 Patienten untersucht. Die Patienten unterschiedlicher ethnischer Zugehörigkeit (im Alter von 21 bis 82 Jahren) litten unter erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ätiologie und Ausprägung (leicht, mäßig, schwer). In den beiden primären Wirksamkeitsstudien in der Gesamtpopulation betrug die mittlere Rate erfolgreicher

Versuche von Geschlechtsverkehr pro Person 57 und 67% mit Tadalafil 5 mg und 50% mit Tadalafil 2,5 mg im Vergleich zu 31 und 37% mit Placebo. In der Studie bei Patienten mit erektiler Dysfunktion als Folge eines Diabetes betrug die mittlere Rate erfolgreicher Versuche, Geschlechtsverkehr auszuüben, pro Person 41 und 46% mit Tadalafil 5 mg bzw. 2,5 mg im Vergleich zu 28% mit Placebo. Die meisten Patienten in diesen 3 Studien hatten auf eine vorangegangene PDE5-Inhibitor-Therapie nach Bedarf angesprochen. In einer weiteren Studie wurden 217 Patienten, die noch keine PDE5-Inhibitoren erhalten hatten, auf Tadalafil 5 mg einmal täglich bzw. Placebo randomisiert. Die mittlere Rate erfolgreicher Versuche von Geschlechtsverkehr betrug pro Person 68% für Tadalafil-Patienten im Vergleich zu 52% für Placebo-Patienten.

In einer 12-wöchigen Studie, die mit 186 Patienten (142 Tadalafil, 44 Placebo) mit erektiler Dysfunktion bei Rückenmarksverletzung durchgeführt wurde, verbesserte Tadalafil signifikant die erektile Funktion. Die Einnahme von Tadalafil 10 oder 20 mg (flexible Dosierung, nach Bedarf) erhöhte im Mittel (verteilt auf alle Personen) die erfolgreichen Versuche auf 48% im Vergleich zu 17% unter Placebo.

### Kinder und Jugendliche

Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7-14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige doppelblinde Periode, in der die Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts

6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, *6 minute walk distance*): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS = least squares) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitsergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (AEs, *adverse events*), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Tadalafil enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der erektilen Dysfunktion gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) wird meist 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption werden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst, daher kann Tadalafil unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 63 l, was darauf hindeutet, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung

von Tadalafil 94%. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005% der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

#### Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE-5 mindestens 13.000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

#### Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 2,5 l/h und die mittlere Halbwertszeit 17,5 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61% der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36% der Dosis).

#### Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Tadalafil ist bei gesunden Probanden in Hinblick auf Zeit und Dosis linear. Über den Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg steigt die Exposition (AUC) proportional mit der Dosis. Eine Steady-State-Plasmakonzentration wird bei einmal täglicher Gabe innerhalb von 5 Tagen erreicht.

Die mit dem Populationsansatz bestimmte Pharmakokinetik bei Patienten mit erektiler Dysfunktion ist der bei Personen ohne erektile Dysfunktion vergleichbar.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Männer*

Gesunde ältere Männer (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25% höheren Bioverfügbarkeit (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

##### *Nierenfunktionsstörung*

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Männern mit leichter (Kreatinin-Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin-Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Nierenversagen die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt.  $C_{max}$  war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Männern gemessenen Wert um 41% erhöht. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

##### *Leberfunktionsstörung*

Die Bioverfügbarkeit von Tadalafil (AUC) bei Männern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Class A und B) ist mit der bei gesunden Männern vergleichbar, wenn eine 10-mg-Dosis gegeben wird. Es existieren nur begrenzt klinische Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh Klasse C). Die einmal tägliche Anwendung von Tadalafil wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher hat der verschreibende Arzt vor der Verordnung von Tadalafil in der einmal täglichen Dosierung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen.

##### *Diabetiker*

Die Bioverfügbarkeit (AUC) von Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19% niedriger als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Bioverfügbarkeit erfordert keine Dosisanpassung.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1.000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für die berechnete ungebundene Substanz bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen Tadalafil 6 bis 12 Monate lang täglich in Dosierungen von 25 mg/kg/Tag und mehr gegeben wurde (und die dadurch einer zumindest 3-mal höheren Menge [Faktor 3,7 bis 18,6] ausgesetzt waren, als Menschen nach einer 20-mg-Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose, wasserfrei  
Croscarmellose-Natrium  
Natriumlaurylsulfat  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Polysorbat 80  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Hypromellose 2910 (E 464)  
Lactose-Monohydrat  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin  
Talkum (E 553b)  
Eisenoxid gelb (E172)  
Eisenoxid rot (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90 und 98 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 137915

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.09.2017

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2023

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.